

T S1/5

1/5/1  
DIALOG(R)File 352:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007419968  
WPI Acc No: 1988-053903/198808  
XRAM Acc No: C88-024136

Beta-stimulating agent-contg. compsn. for external application - without side effects, includes base, e.g. paraffin, and dissolving assistants, e.g. ethanol

Patent Assignee: TEIJIN LTD (TEIJ )  
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63010716	A	19880118	JP 86154201	A	19860702	198808 B

Priority Applications (No Type Date): JP 86154201 A 19860702

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 63010716	A		4		

Abstract (Basic): JP 63010716 A

External application contg. beta-stimulating agents as active ingredients, is new. Beta-stimulating agents used are clenbuterol, salbuterol, procaterol, or turobuterol. The agents can be contained in a base agent for external application using dissolving assistants. The base agents are white vaseline, paraffin, lanolin, wax, carboxyvinyl polymer, natural rubber, etc.

Examples of the dissolving assistants include alcohols, e.g., ethanols, isopropanol, benzyl alcohol; glycols, eg., propylene glycol, ethylene glycol; propylene carbonate; fatty acid esters, e.g., ethyl lactate; vegetable oils; or N-methyl pyrrolidone. These assistants can be used solely or in combination. The range of concn. of beta-stimulating agents in the application is very broad; i.e. 1.0-100.0 times the amt. of agent administered per day, pref. 1.0-20.0 times, can be used. The content of dissolving assistant in the compsn. 1.0-80.0 wt. % based on the base agent, 0.1-10.0 2t. %. USE/ADVANTAGE - For bronchodilation. It is possible to percutaneously administer beta-stimulating agents without side effects.

0/0

Title Terms: BETA; STIMULATING; AGENT; CONTAIN; COMPOSITION; EXTERNAL; APPLY; SIDE; EFFECT; BASE; PARAFFIN; DISSOLVE; ASSIST; ETHANOL

Derwent Class: A96; B07

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-031/13

File Segment: CPI

?

## ⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-10716

⑬ Int.Cl.

A 61 K 9/06  
9/70  
31/135  
31/47

識別記号

AAV  
ACV

府内整理番号

G-6742-4C  
A-6742-4C  
7330-4C  
7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称  $\beta$ -刺激薬外用剤

⑯ 特願 昭61-154201

⑰ 出願 昭61(1986)7月2日

⑱ 発明者 牧野 悠治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑲ 発明者 松木 秀夫 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑳ 発明者 鈴木 嘉樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

㉑ 出願人 帝人株式会社

㉒ 代理人 弁理士 前田 純博

## 明細書

## 外用剤

## 1. 発明の名称

 $\beta$ -刺激薬外用剤

## 2. 特許請求の範囲

1  $\beta$ -刺激薬を有効成分として含有する外用剤。2  $\beta$ -刺激薬がクレンブテロール、サルブタモール、プロカテロールまたはシロブテロールである特許請求の範囲第1項記載の外用剤。3 外用基剤に  $\beta$ -刺激薬を溶解助剤を用いて含有せしめた外用剤である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の外用剤。

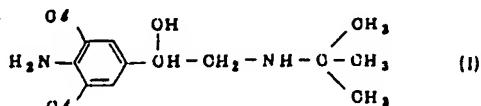
4 溶解助剤が、アルコール類、グリコール類、脂肪酸エスチル類、植物油類、炭酸プロピレン、またはN-メチルピロリドンである特許請求の範囲第3項記載の外用剤。

5 软膏剤又はクリーム剤の形態にある特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項記載の外用剤。

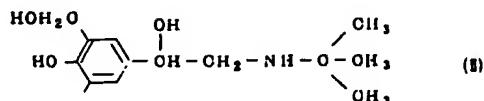
## 3. 発明の詳細な説明

## &lt;産業上の利用分野&gt;

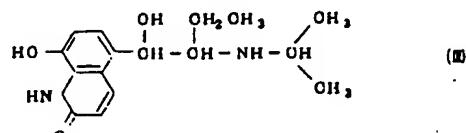
本発明は、気管喘息、慢性気管支炎、肺気腫等の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解に有効な外用剤に関する。更に詳しくは、クレンブテロール(式I)



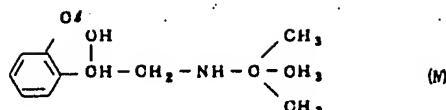
サルブタモール(式I)



プロカテロール(式II)



## シロブテロール(式N)



などの $\beta$ -刺激薬を有効成分として含有する外用剤に関する。

## &lt;従来の技術&gt;

クレンブテロール、サルブタモール、プロカタロール、シロブテロール等の $\beta$ -刺激薬は、選択的に気管支収縮作用を示すことから気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫等の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状の緩和に治療剤として使用されている。

クレンブテロールの製剤としては、錠剤が知られている。サルブタモールの製剤としては、錠剤、シロップ剤が知られている。プロカタロールの製剤としては、錠剤、頭粒剤、シロップ剤が知られている。シロブテロールの製剤としては、錠剤が知られている。

上升するようなことはみられず一定範囲内に長時間血中濃度が維持されることを見出し、本発明を完成した。

## &lt;問題点を解決するための手段&gt;

すなわち、本発明は、 $\beta$ -刺激薬を有効成分として含有する外用剤を提供するものである。

本発明者らは、一般的に軟膏剤の製法として行なわれている白色ワセリン等の基剤中に粉末状のクレンブテロール、サルブタモール、プロカタロール、シロブテロールを練り込む方法により調製した外用剤からのこれらの薬物の経皮吸収は低いが、製剤が皮膚に所定期間確実に留着していること、基剤と薬物との間に適度な相溶性を有することなどの条件が満たされれば、クレンブテロール、サルブタモール、プロカタロール、シロブテロールは皮膚から吸収され、薬効が持続し、かつ血中濃度が長時間持続し、一時的に上昇しないことを見い出した。

ーの製剤としては、錠剤が知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行なっていない。これらの薬物は、ヒトでは日中の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3~5時間と比較的長い。したがつて吸収性及び薬効の持続性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戄、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となつております。その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

## &lt;発明が解決しようとする問題点&gt;

本発明者らは、これらの化合物のかかる欠点を解決した製剤を提供せんと競争研究した結果、上記化合物が経皮的に吸収されること並びに外用で投与すると血中濃度が一時的に

本発明の外用剤の活性成分としては、 $\beta$ -刺激薬が使用され、例えば、クレンブテロール、サルブタモール、プロカタロール、シロブテロールなどが挙げられる。

本発明の外用剤は、外用基剤に $\beta$ -刺激薬を溶解助剤を用いて含有せしめ、公知の方法によつて各種の剤型とすることによつて製造される。

また、 $\beta$ -刺激薬、溶解助剤、基剤のはかに必要に応じて吸収促進剤を加えることもできる。

本発明の外用剤は、軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリーム剤、貼付剤等の形態に製造できる。

本発明に用いられる基剤としては、一般に外用剤に使用されている軟膏基剤、ゲル軟膏基剤、液剤基剤及び貼付剤基剤、例えば、白色ワセリン、パラフィン、ラノリン、ワックス、マクロゴール、カルボキシビニルポリマー、天然ゴム系粘着剤、アクリル酸エステルーアクリル酸共重合体からなる粘着剤等を

使用できる。

本発明に用いられる溶媒助剤としては、主張を溶解し、経皮吸収を促進するものが使用され、例えば、エタノール、イソブロバノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；プロピレングリコール、エチレングリコール等のグリコール類；炭酸プロピレン；乳酸エチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、トリアセチル等の脂肪酸エステル類；ニーカリ油等の植物油類；N-メチルピロリドン等があげられる。これらの化合物は单独で又は2種以上の組合物として用いることができる。

本発明に用いられる吸収促進剤としては、ピログルタミン酸ドデシルエステル等のピログルタミン酸エステル類等があげられる。

クレンプテロール、サルブタモール、プロカタロール、ツロブテロール等のターナー刺激剤の外用基剤中の含有量は広い範囲において選択できるが、通常、経口投与での一日必要量

の1.0～100.0倍は、特に1.0～20.0倍量になるようになるのが望ましい。

これらの薬物は、通常塩酸塩あるいは硫酸塩として提供されるが、本発明の外用剤中ではこれらの無機酸塩のままでもよいし、あるいは遊離塩基としてもよい。

溶媒助剤の外用基剤中の含有量も広い範囲において選択できるが、通常、外用基剤の1.0～80.0重量%、特に1.0～25.0重量%になるようになるのが望ましい。

吸収促進剤の外用基剤中の含有量は通常外用基剤中の0.1～20.0%、特に0.1～10.0%になるようになるのが望ましい。

#### <発明の効果>

本発明の外用剤によれば、クレンプテロール、サルブタモール、プロカタロール、ツロブテロール等のターナー刺激剤を経皮吸収させることにより、副作用の少い気管支拡張剤の新たな剤形を提供するものであり、その意義は大きい。

それに、カルボキシビニルポリマー（ハイビスクマー104）を精製水20gに膨潤させた液を加え搅拌した。次にジイソプロバノールアミン1.1gを精製水10gに溶解せしめたものを更に加え全量100gになるまで精製水を加えてゲル軟膏を製した。

#### 実施例1

塩酸クレンプテロール0.1mgをとり、アジピン酸ジイソプロピル50mg中に溶解し、該溶液を白色ワセリン950mgに均一に混合して軟膏剤を得た。

#### 実施例2

加温溶解したマイクロクリスタリンワックス100mg及びバラフィン200mgに白色ワセリン90mgを加えた練合物に硫黄サルブタモール1.0mgのシリスチン酸イソプロピル600mg溶液を添加し、らい漬して軟膏剤を得た。

#### 実施例3

塩酸プロカタロール5mgをエタノール40g及びプロピレングリコール10gに溶解した。

#### 実施例4

ツロブテロール0.3g、セバシン酸ジエチル10.0gポリビニルアルコール5.0gをエチルヘキシルアクリレート-メタアクリル酸メチル共重合物（固型分60%）140gと混合し、これを錦布上に展延し乾燥造膜させ貼付剤とした。

#### 実施例5

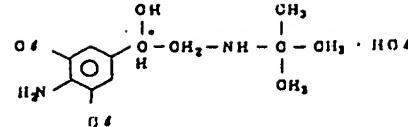
実施例3の方法に従い、塩酸プロカタロールのかわりに140-クレンプテロール（塩酸塩）（次記式参照）を含有するゲル軟膏を調製した。クレンプテロール濃度は4.0μg/100mgとな

るようとした。

ラット（体重約200g）の腹部を遮気バリカンでかり直徑4mmの円内に上記の軟膏1.0mgを塗つた。一定時間後にラット尾部だけ採血し、血中のクレンプテロールの濃度をシンチレーションカウンターにて測定した。

同時に对照として140-クレンプテロール（塩酸塩）を、生垣食塩水で希釈した液をラットに経口投与して、一定時間後に尾部から採血し、血中のクレンプテロールの濃度をシンチレーションカウンターにて測定した。なお、この時の投与量は10μg/匹となるように設定した。

得られた結果を表に示す。本発明の外用剤からの吸収が対照と比較して持続的であり、かつ突出したピークを示さないことがわかる。



• : 置換位置

### 第 1 表

	血中のクレンプテロールの濃度(ng/ml)				
	30分	1時間	3時間	12時間	24時間
対照 純口 ラット A1(210g)	21	40	13	7	4
" " A2(200g)	15	33	7	4	4
実施例5 外用 ラット A3(195g)	7	15	17	13	13
" " A4(200g)	10	14	16	11	14

特許出願人 帝人株式会社

代理人 弁理士 前田純一

